

# 癲癇



## 及其治療 之一二

林君榮

## 前言

癲癇 (epilepsy)，一般稱為「羊角風」，台灣俗語則稱之為「豬母癲」。這是一種相當普遍的慢性神經系統疾病，罹患率3至7人/千人<sup>(1)</sup>，台灣的病患，據72年的資料則有8萬人左右，且一般來說男多於女<sup>(2)</sup>，可能是男性腦部受傷的機會多於女性；年齡的分布則於20歲後有隨年齡增加而遞減的情形<sup>(3)</sup>。自古以來，此種疾病一直被蒙上神祕且不雅的印象。中世紀受宗教思想的影響，便認為得此病之人乃魔鬼附身，醫治之法多求祭祀、咒術等方法來解決。近代於電子儀器尚未發達之時則將此病歸列於精神科治療，但是隨著科技的愈發達，各種儀器如：深部電極 (deep electrode)、微小電極 (microelectrode) 及電腦化斷層攝影術 (computerized tomography; CT) 等的發明，今天於神經科的領域已經能夠達到相當有效的診斷、判定進而治療之。由於癲癇為腦部的不正常活動所致，除發作的症狀外亦常帶有人格及精神上的異常，故其治療的層面除醫學外亦涉及社會與家庭層面，即生理與心理治療須合併應用。這篇文章將就癲癇的病因、分類及藥物治療中的 Phenytoin (PHT)、Carbamazepine (CBZ) 及 Valproic acid 作一介紹，期能喚起大家對此一疾病的認識及關心。

## 病因介紹

在研究癲癇的病態生理時通常採用(1)藥物：如 Strychnine (2)物理刺激：如電擊，藉由此來誘發癲癇而加以探討。

### (A)癲癇細胞之特性：

#### (1)自動陣發性放電 (Autonomous paroxysmal discharge)

癲癇性細胞因其 threshold 較低，所以於正常狀態常有自動及陣發性的放電產生，且在這種情形下有 Spread out 的現象，如 secondary focus 的產生。所謂 Secondary focus 就是當正常細胞不正常的被發作性放電所刺激，會逐漸提升其興奮性而成為原發性焦點以外的新生放電點。由此可知若癲癇不加以治療，很有可能繼續惡化，病灶逐漸增加而產生多發性癲癇性焦點 (multiple epileptogenic focus)

#### (2)高頻率突然放電 (high frequency burst discharge)

此乃癲癇性細胞很重要的特色。

#### (3)興奮—抑制機構 (excitatory — inhibitory sequence)

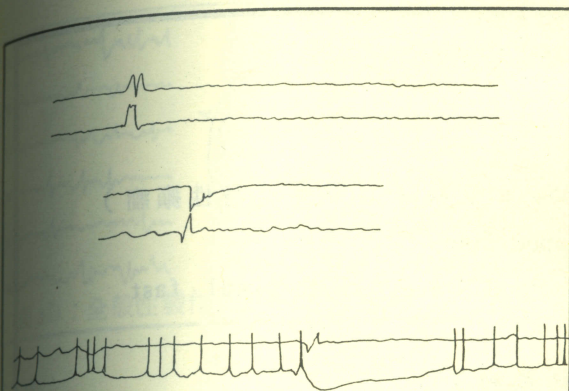
雖然癲癇細胞群之興奮性較一般細胞高，且有高頻率放電情形；但是只要其抑制性的防禦功能正常就不會有臨床發作的可能。所謂「防禦功能正常」必須牽涉到「誘因」的問題，這將於下面談到。圖(4)一是說明 excitatory-inhibitory sequence。由上圖各位可見得到以 microelectrode 記錄的細胞電位基線於提高後有下降的情形，此即 IPSP 產生過極化的現象。此現象亦可於腦電圖上觀得。腦電圖中的棘波即表癲癇樣波而徐波則是抑制機轉表現的結果。

### (B)誘因

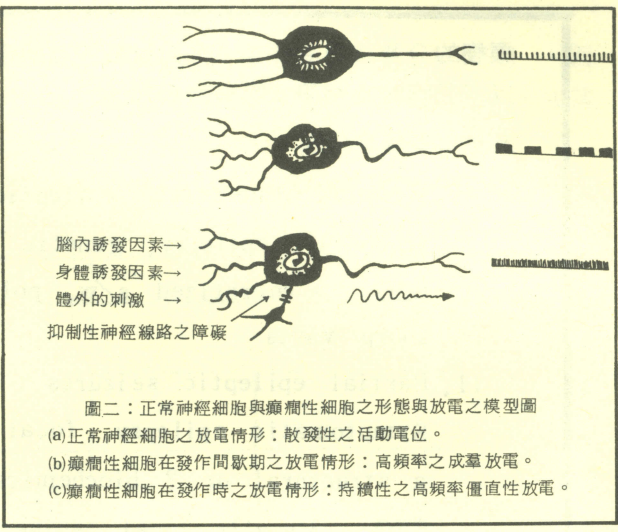
誘因包括：

- (1)代謝方面：低血糖、尿毒症、血液酸鹼度不平衡、失調、水中毒等。
- (2)藥物方面：如酒精、安眠藥等的戒絕。
- (3)生理方面：睡眠不足、疲倦、月經期等。
- (4)情緒上的壓力和刺激。
- (5)感官的刺激和運動。

# EPILEPSY EPILEPSY EPILEPSY



圖一：癲癇性細胞陣發性放電時細胞內及皮質表面之記錄。  
 ①癲癇性細胞的自發性去極化偏位→單元放射→過極化。  
 下行為以微小電極所做的細胞內記錄。  
 上行為微小電極在皮質表面所做的細胞外記錄。  
 注意去極化時有棘波過極化時有慢性與之相應，此即癲癇樣波。  
 ②在腦之運動皮質以 penicillin 造成癲癇性細胞。  
 上行以微小電極做細胞外記錄有高頻率成羣放電。  
 下行則在皮質同時可記錄到自發性癲癇樣形波。  
 ③與上面情形一樣。  
 下行以微小電極做細胞內記錄一系列的活動電位後突然發生過極化電化。  
 上行在皮質同時可記錄到癲癇樣波。



圖二：正常神經細胞與癲癇性細胞之形態與放電之模型圖  
 (a) 正常神經細胞之放電情形：散發性之活動電位。  
 (b) 癲癇性細胞在發作間歇期之放電情形：高頻率之成羣放電。  
 (c) 癲癇性細胞在發作時之放電情形：持續性之高頻率僵直性放電。

以上這些誘因都有可能阻斷 excitory-inhibitory sequence 中的 inhibitory sequence 而使癲癇發作，圖(5)二說明此事。

## 分類

在此僅就汎發性發作 (generalized seizure) 及部分性發作 (partial seizure) 作一概括性的介紹，有興趣者可參閱洪祖培的臨床癲癇學或相關書籍。

### 一、汎發性發作 (Generalized seizure)

癲癇性異常波可於整個大腦區發現，其異常波發生於間腦、中腦或腦幹等所謂中心腦系，再經由視丘——皮質的扇形區域來回增加，且往往有對稱性位置出現。

### 二、部分性發作 (Partial seizure)

癲癇性異常波發源於大腦局部某區域，結果使得此區皮質之相對性功能喪失。病灶所在的皮質部

位又可分 simple partial seizure 及 complex partial seizure。

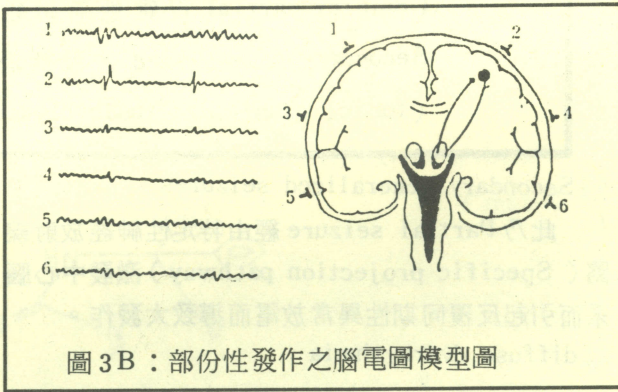
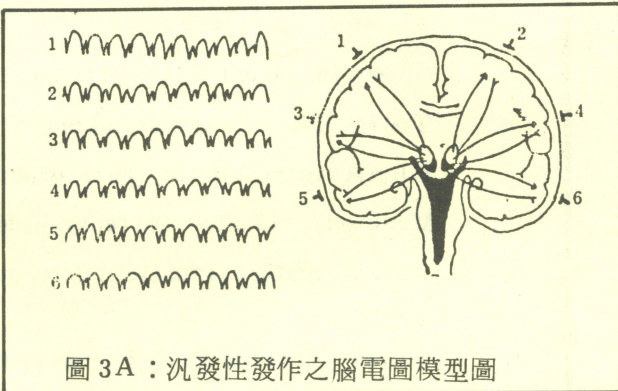


圖 3A：汎發性發作之腦電圖模型圖

圖 3B：部份性發作之腦電圖模型圖

除了上述二大分類外，另外有二種情形也值得一提：

# EPILEPSY EPILEPSY EPILEPSY

癲癇的分類法有許多種，目前以腦電圖配合發作型態來分類。

以下是國際癲癇研究聯盟的分類(6)：

表一：癲癇的分類

I. Primary generalized epileptic seizures 又稱 (原發性泛發性癲癇)

Idiopathic epilepsy, genetic predisposition.

EEG Generalized s/w, polyspike and wave, rhythmical fast sharp waves

II. Partial epileptic seizures (部份性癲癇)

Symptomatic epilepsy, focal seizures, presumably secondary to a structural or ? biochemical lesion.

EEG Usually focal, spikes, s/w, sharp wave or rhythmical slow waves

表二：泛發性癲癇

Absence epilepsies 失神型小發作

Juvenile myoclonic epilepsy 幼年型肌抽躍性發作

Tonic-clonic (pure grand mal) 大發作

Clonic-tonic-clonic (pure grand mal) 陣攣一強直一陣攣發作

Myoclonic astatic epilepsy 肌抽躍性失張力性發作

or idiopathic familial Lennox-Gastaut syndrome

表三：部分性發作

Simple partial 單純性部份發作

Complex partial 複雜性部份發作

Secondary generalized 次發性泛發性發作

(tonic, clonic, or tonic clonic)

(-) Secondary generalized seizures

此乃 Partial seizure 經由特定性神經放射線路 ( Specific projection pathway ) 激發中心腦系而引起反覆同期性異常放電而導致大發作。

(-) diffuse dysrhythmia

此與 partial seizure 病因之不同在於此種發作其腦中病灶的位置不只一個，如 atonic seizure、myoclonic seizure 等皆很有可能由此而來。圖

3 說明之(7)。

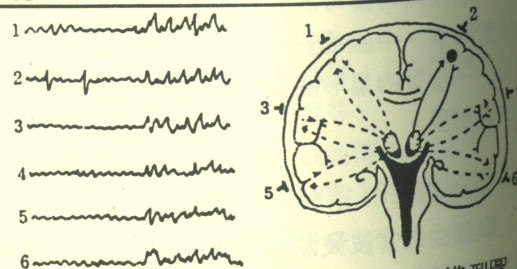
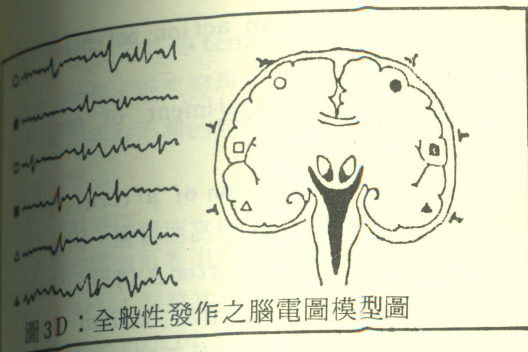


圖 3C：次發性汎發性發作之腦電圖模型圖

# EPILEPSY EPILEPSY EPILEPSY



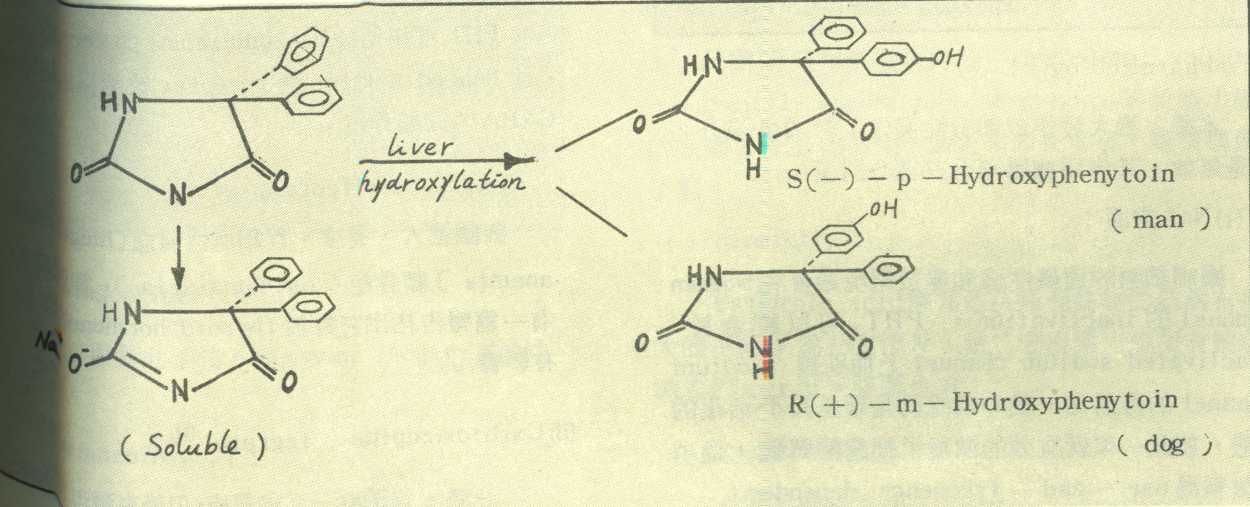
**治療**  
由於癲癇的發作由許多因素構成，所以其治療法也非單一，而是一個有系統、綜合性的治療，但在此我們只針對藥物治療中的 Phenytoin (PHT)、Carbamazepine (CBZ) 及 Valproic acid 作介紹。

抗癲癇藥物的研究發展最早始於1857年 Charles Looock 發現 bromide 的抗癲癇效果，1938 年開始使用 PHT，1962 年歐洲使用 Valproic acid，1974 年 CBZ 作為抗癲癇藥。

### A) Phenytoin (Dilantin®)

#### Chemistry:

PHT 通常做成鈉鹽口服使用，IV 亦可。不過因其必須溶於強鹼中（見圖四），故注射時不宜太快以免造成栓塞。



### (二) Pharmacokinetic

此藥主要經由肝臟代謝，其他性質見表。因其於血漿中 protein binding 的比例相當高，故其於血漿中的濃度受血清白蛋白多寡影響很大。表二列出影響血清白蛋白的因素。PHT 是 enzyme 表：常用抗癲癇藥之藥物動態學的特性

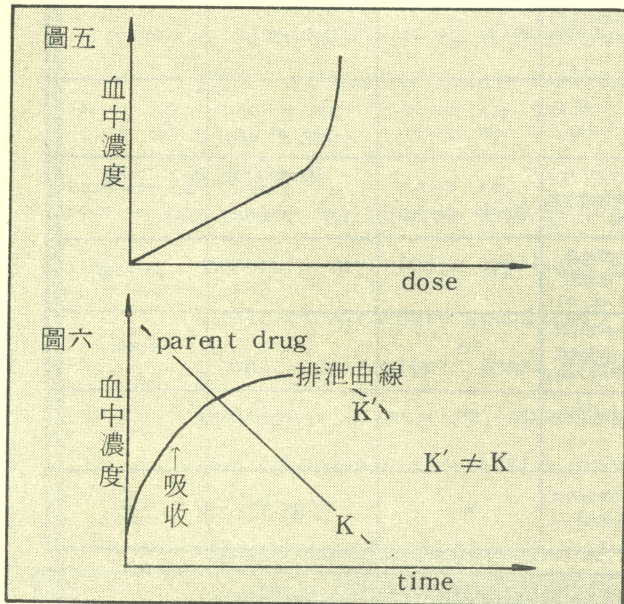
	Dimphenylhydantoin	Carbamazepine	Valproic acid
單劑口服後達到尖峯濃度時間 (小時)	4-8	6-18	空腹 0.5-1.5 食後 2-8
口服後吸收率 (%)	90	70-80	85-100
與血中蛋白之結合率 (%)	87-93	65-85	90-95
半衰期 (小時)	成人 18-30 小孩 12-22	成人 10-30 小孩 8-19	成人 8-15 小孩 6-15
達到血中穩定狀態濃度所需時間	成人 4-6日 小孩 2-5日	成人 2-6日 小孩 2-4日	成人 40-75小時 小孩 30-75小時
療效濃度範圍 (μg/ml)	10-20	6-12	50-100
中毒症狀出現濃度 (μg/ml)	>25	>15	>200
尿內排泄率 (%)	1-5	0.5-1.0	3-7
代謝物有無抗癲癇作用	無	有	無

# EPILEPSY EPILEPSY EPILEPSY

inducer, 其代謝屬於 dose — dependence。

表二：降低血清白蛋白的原因

輕度變化		極度變化
1. 老年	7. 骨折	1. 燒傷
2. 吸煙	8. 腫瘤	2. 褥瘡
3. 臥床	9. 胃腸病	3. 肝臟病
4. 懷孕	10. 心肌梗塞	4. 腎臟病
5. 手術	11. 急性炎症	
6. 凍傷	12. 慢性支氣管炎	
	13. 纖維囊腫病	



### (三) Pharmacology :

本藥主治大發作或部分性發作，對於小發作可說是無效，其作用機轉可分三部分討論<sup>(10)</sup>：

#### (1) Na<sup>+</sup> 方面：

癲癇細胞的連續性高頻率放電現象會有 Sodium channel 的 inactivation, PHT 可以結合於 inactivated sodium channel 上而延緩 Sodium channel 的再活化，換句話說就是延長其不活化的狀態，如此一來就有效的減緩了細胞的興奮，這項特徵稱為 use — and — frequency dependent

suppression of sodium action potential 這項特徵表現於

① 重覆放電的減弱 (curtailment of repetitive firing)

② 後放的抑制 (suppression of afterdischarge) 關於②項，可被 [K<sub>+</sub>] 的提高而增強，因為 [K<sub>+</sub>] 可降低 afterhyperpolarization 的情形，而 after hyperpolarization 正好可增加 sodium channel 的開放，這對於 PHT 的作用是不利的。

#### (2) Ca<sup>2+</sup> 方面：

PHT 對於 calcium 的影響主要表現於下列幾點：

① 抑制 calcium extrusion system 如 Na<sup>+</sup> — Ca<sup>2+</sup> pump, 如此一來減少了 calcium 的流出 (efflux), 結果 calcium 聚集於胞內導致 calcium channel 的不活化而減少了 calcium 的流入 (influx)。

② 阻斷 calcium channel: calcium channel 要活化必須經由 calmodulin 調節的磷酸化 (phosphorylation) 才行, PHT 可阻礙此一步驟。

① 和 ② 皆可讓 [Ca<sup>2+</sup>] 於連續性刺激時的降低減少, 而達穩定胞膜的功能, 此外 Ach 的釋出也因而減少。

#### (3) GABA 方面：

PHT 可作用於 benzodiazepine 的 receptor 上, 而 benzodiazepine 的 receptor 被認為能夠增加 GABA 的抑制作用<sup>(11)</sup>。

#### (四) Adverse effects :

齒齦肥大、發疹、巨細胞性貧血 (megaloblastic anemia) 軟骨症 (osteomalacia), 智能減退。有一篇報告指出它對於 thyroid hormone 的作用也有影響<sup>(12)</sup>。

### (B) Carbamazepine ( Tegretol<sup>®</sup> )

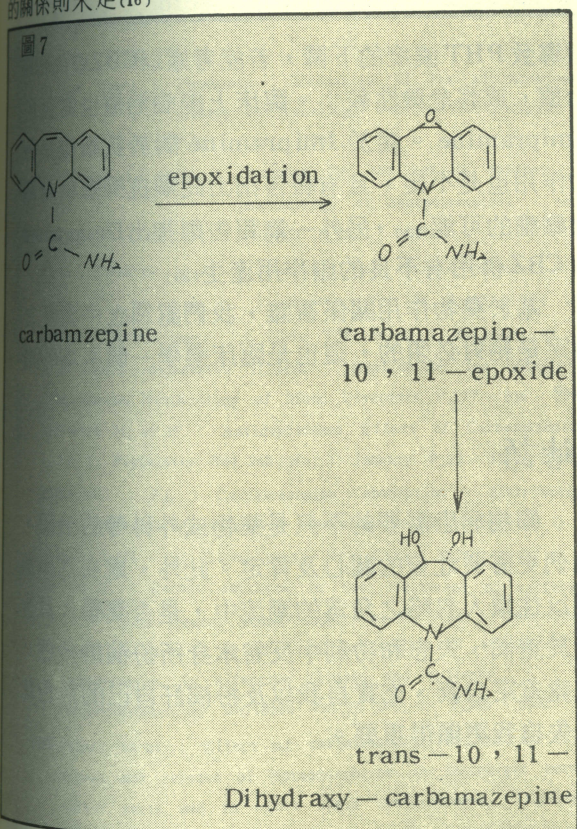
此藥本為治療三叉神經痛, 但後來發現其對 par-

# EPILEPSY EPILEPSY EPILEP

cial seizure 尤其是 temporal lobe epilepsy 有令人滿意的效果，近來發現它對 Lithium carbonate 無效的躁鬱症有不錯的效果<sup>(13)</sup>，且有報告顯示它具有抗鬱效果<sup>(14)</sup>。

## (-) chemistry :

由它的構造可看出非常類似 Imipramine 及 Phenothiazine 類藥物，其代謝物 carbamazepine - 10, 11 - epoxide 為 active form，有 48-53 percent 與 protein 結合<sup>(15)</sup>。至於此代謝物與治療的關係則未定<sup>(16)</sup>。



## (-) Pharmacokinetics :

此樣口服吸收不佳，為 enzyme inducer 其餘性質見表二。

## (-) Pharmacology (17) :

分以下幾點討論：

### (1) Noradrenergic effects :

CBZ 可以阻斷 Norepinephrine 的再吸收 (reuptake)，此項特性似 Imipramine 類，但效果沒有那麼強。也有報告指出 CBZ 可以阻斷 Stimulated - induced release of Norepinephrine<sup>(18)</sup>。對於 6 - hydroxydopamine 引起的 norepinephrine 出空無法有效阻止<sup>(19)</sup>。在另一篇報告 (Delorenzo 1983) 指出它對於 calcium - calmodulin 的效果有阻礙作用。 $\alpha_2$  agonist clonidine 則會影響其功能<sup>(20)</sup>。

### (2) dopaminergic mechanism (21) :

CBZ 的 dopaminergic mechanism 作用與一般抗精神病藥不同，一般抗精神病藥物在於阻斷 dopamine receptor，結果會造成體內 HVA 的增加，prolactin 的增加。而 CBZ 則無這些情形出現，因此可能是阻斷 tyrosine - hydroxylase 或 dopamine B - hydroxylase 的結果<sup>(22)</sup>。

(3) GABA 方面及  $\text{Na}^+$  channel 方面的效果則與 PHT 類似，另有報告指出 CBZ 為 Adenosine antagonist<sup>(23)(24)</sup> 且會引起 serotonin metabolism 的增加。

### (四) Adverse effect :

頭暈、思睡、血液功能受損、運動失調。

### (C) Valproic acid ( Depakene<sup>®</sup> )

此藥近幾年來發現對於 myoclonic seizure, infantile spasm absense seigure 等較難治療的癲癇有不錯的效果，故近來頗受重視，唯價格貴了點。

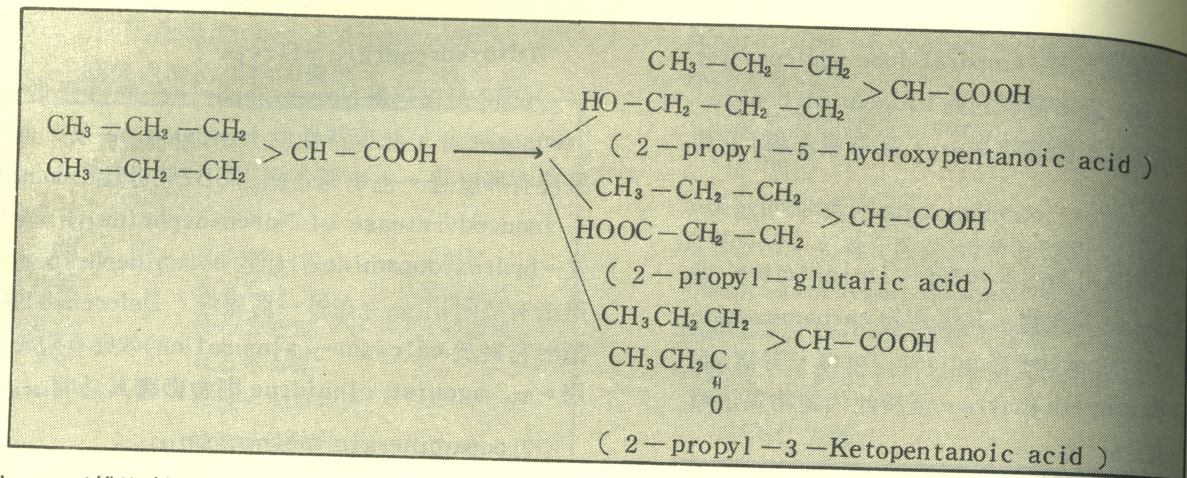
## (-) chemistry :

Valproic acid 與其他抗癲癇藥物的結構有很大的不同，第一它沒 N，第二它沒環，劑型有做成鈉鹽的 syrup。膠囊也有。

## (-) Pharmacokinetics :

主要於肝臟代謝，大部分以 glucuronide

# EPILEPSY EPILEPSY EPI



conjugated 排泄於尿中，吸收快，半生期短，protein binding 相當高，enzyme induction 則與劑量有關，其餘性質見表二。

### (三) Pharmacology :

可能在於增加腦中 GABA 的量<sup>(25)</sup>，及減少 C-GMP 的量<sup>(26)</sup>，另外也有報告指出它能增加細胞膜鉀通透性，詳細如何則仍然未知。

### (四) Adverse effects :

嘔吐、噁心、胃腸不適、脫髮、體重增加、血液方面的疾病，但上述副作用大致可藉由食物的共同投與而減低。

## 藥物作用關係

在臨床治療時，常有機會幾種藥物共同併用。PHT 與 CBZ 共同併用時，PHT 可有意義的降低 CBZ 的血中濃度，此已為大家接受。但是 CBZ 對於 PHT 的影響卻仍然意見紛云，有的說 CBZ 會降低 PHT 的血中濃度，有的則認為沒影響，甚至有報告指出 CBZ 會增加 PHT 的血中濃度<sup>(27)</sup>；不過就 CBZ 是個 enzyme inducer 的觀點看來，理應會降低 PHT 的血中濃度才是，各位以為如何？PHT 與 Valproic acid 的併用則會使 PHT 的血中濃度下降<sup>(28)</sup>，原因是 Valproic acid 的高蛋白結合特性使得 PHT 由 binding site 游離出來，經由代償作用而增加其代

謝導致 PHT 濃度的下降，若能考慮以 CBZ 取代 PHT 治療，或許危險性較小。臨床上癲癇治療也常併用 Imipramine。關於 Imipramine 對於抗癲癇藥物的作用也是不定，且有報告指出此類抗抑鬱藥有導致癲癇的可能<sup>(29)</sup>，另外一篇報告則指出 Desipramine 與 CBZ 併用有不良的副作用產生<sup>(30)</sup>。

基於藥物作用關係複雜，我們認為血中濃度之測定是絕對必須的，這也是臨床藥學一個基本的措施。

## 結語

癲癇病患需要的不只是藥物或外科等的治療，他們更需要社會的關心及肯定。此外，處在逐漸重視以往為人忽略之角落的潮流中，是否藥學人員也曾於迷惘、失志和功利中反省本身所扮演的角色。畢竟肯定自我、充實自我以及扮演好自己的角色比迷失自我更顯得重要。



## REFERENCE

- (1) 洪祖培：臨床癲癇學 P.26 1983 橘井文化事業有限公司。
- (2) Lennox W.G : The genetics of epilepsy, in : Eplepsy and related disorders Vol. 1 churchill London ch 17 P.532 - 574 1960.
- (3) Lennox W.G : Statistical - background. In : epilepsy and related disorders Vol. 1 churchill London ch 15 P.495 - 517 1960.
- (4) 同(1) P.44
- (5) 同(1) P.46
- (6) 洪祖培：癲癇的診斷及治療，當代醫學 Vol. 13 No. 6 P.42 - 43 1986.
- (7) 同(1) P.19 - 21
- (8) 同(1) P.185
- (9) 同(1) P.193
- (10) Yoel Yaari : Phenytoin : Mechanism of its anticonvulsant Annals of Neurology Vol 20 , No. 2 August P.171 - 184 1986.
- (11) Tallman J,F et al : Receptors for the age of anxiety phamacology of benzodiazepines , science Vol 207 P.274 1980.
- (12) J.A Franklyn et al : Phenytoin and thyroid hormone action J. Endocr. Vol 104 P. 201 - 204 1985.
- (13) Post RM Ballenger J,C Uhde T,W et al : Efficacy of in manic - depressive illness : Implication for underlying mechanism Nerobiology of Mood Disorders P.777 - 816 1984.
- (14) Robert M, et al : Antidepressant Effect of Carbamazepine Am.J. Psychiatry Vol 243 No. 1 January P.29 - 34 1986.
- (15) Morsell : P,L : Carbamazepine : absorption , distribution and excretion Advances in Neurology ed J,K. Penry D,O Daly P.279 - 293 Raven press New York 1975.
- (16) Dam,M. : Recent advances in the treatment of epilepsy Acta Neurol scand suppl Vol 78 P.91 1980
- (17) Robert M et al : Biochemical mechanism of action of carbamazepine in affective illness and epilepsy. Psychopharmacology Bulletin Vol 20 No. 3 P.585 - 589 1984.
- (18) Puroly et al : Effect of carbamazepine on the in vitro uptake and release of Norepinephrine in adrenergic nerves of rabbit aorta and in whole brain synaptosomes. Epilepsia Vol 18 P.251 - 257 1977.
- (19) Quattrone et al : Carbamazepine , phenytoin and phenobarbital do not influence brain catecholamine uptake in vivo , in male rats Arch Int. Pharmacodyn. Ther Vol 251 P.180 - 185 1981.
- (20) Quattrone et al seizure susceptibility and anticonvulsant activity of carbamazepine , diphenylhydantoin and phenobarbital in rats with selective depletions of brain monoamines. Neuropsychopharmacology Vol 17 P.643 - 647 1978.
- (21) Robert M, et al : Dopaminergic effects of carbamazepine Arch. Gen. Psychiatry Vol 43 \ April P. 392 - 395 1986.
- (22) Maitre et al : Psychopharmacological and behavioral effect of anti-epileptic drugs in animals, Anticonvulsant in affective Disorder P.3213 1983 Amsterdam.
- (23) John W. Phillis : Interactions of anticonvulsants Diphenylhydantoin and Carbamazepine with adenosine on cerebral cortical Neuron Epilepsia Vol 25 No. 6 P.765-772 1984.
- (24) Skerritt et al : Interaction of the anticonvulsant carbamazepine with adenosine receptors1. Neurochemical Studies. Epilepsia Vol 24 P.634 - 642 1983.
- (25) Godrny et al : Effects of di-n-propylacetate , an anticonvulsant lompond on GABA metabolism. J. Neurochem. Vol 16 P.869 - 873 1969.
- (26) Lust W,D et al : On the mechanism of action of sodium valproate : The relationship of GABA and cydi GMP levels to anticonvulsant activity in Legg NJ(ed) : clinical and pharmacological aspects of sodium valproate in the treatment of epilepsy P.123 - 129 1976.
- (27) Janusz, J et al : Carbamazepine - phenytoin Interaction : elevation of plasma phenytoin concentration due to carbamazepine comedication Therapeutic Drug Monitoring Vol 7 P.51 - 53 1985.
- (28) Joseph Bruni : Valproic acid Review of a new antiepileptic drug Arch Neurol Vol 36 July P.393 - 397 1979.
- (29) Vera dallos : Iatrogenic epilepsy due to antidepressant drugs British Medical Journal Vol 11 october P.80 - 82 1969.
- (30) Ira cesser : Carbamazepine and desipramine : A toxic J. clin. Psychiatry Vol 45 No. 8 August P.360 - 361 1984.